

⑤

⑥ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Int. Cl. 2:

C 12 K 3/00

A 61 K 35/74

⑩

## Offenlegungsschrift

27 38 652

⑪

Aktenzeichen:

P 27 38 652.3-41

⑫

Anmeldetag:

26. 8. 77

⑬

Offenlegungstag:

15. 3. 79

⑭

Unionspriorität:



⑮

Bezeichnung:

Lactobacillus-Präparat und seine Verwendung zur Behandlung  
bakterieller Infektionen

⑯

Anmelder:

Seiken Kai Foundational Juridical Person, Osaka (Japan)

⑰

Vertreter:

Vossius, V., Dr.; Vossius, D., Dipl.-Chem.; Hiltl, E., Dr.; Pat.-Anwälte,  
8000 München

⑱

Erfinder:

Hata, Kosei, Osaka (Japan)

Prüfungsantrag gem. § 28b PatG ist gestellt

1

26. AUG. 1977

5 u.Z.: M 336 (Vo/kä)  
Case: S-25-18341C

SEIKEN KAI FOUNDATIONAL JURIDICAL PERSON  
Osaka, Japan

10

---

15 "Lactobacillus-Präparat und seine Verwendung zur Behandlung bakterieller Infektionen"

---

15

Patentansprüche

1. Lactobacillus-Präparat, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem Stamm von Lactobacillus, der sich in einem Nährmedium vermehrt, das mindestens eine der folgenden Substanzen oder deren Gemisch enthält:
  - (a) S-Substanzen: riechende S-Verbindungen, einschließlich  $\text{Na}_2\text{S}$  und  $\text{H}_2\text{S}$ ;
  - (b) N-Substanzen: riechende N-Verbindungen, einschließlich Ammoniak, Indol und Skatol;
  - (c) C-Substanzen: niedere Fettsäuren.
2. Lactobacillus-Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der verwendete Stamm gegen Gallensäure resistent ist.
3. Lactobacillus-Präparat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der verwendete Stamm ein Antibiotikabildner ist.

L

909811/0026

ORIGINAL INSPECTED

2738652

- 2 -

- 1 4. Lactobacillus-Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der verwendete Stamm resistent gegenüber Bakteriziden ist.
- 5 5. Lactobacillus-Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der verwendete Stamm der Lactobacillus-Stamm F.R.I. Nr. 2779, 2780, 2781, 2782 und/oder 1946 ist.
- 10 6. Verwendung des Lactobacillus-Präparats nach Anspruch 1 zur Behandlung bakterieller Infektionen.

15

20

25

30

35

909811/0026

1

3

26. AUG. 1977

5 u.Z.: M 336  
Case: S-25-18341C

SEIKEN KAI FOUNDATIONAL JURIDICAL PERSON  
Osaka, Japan

10

---

" Lactobacillus-Präparat und seine Verwendung zur Behandlung bakterieller Infektionen "

---

15

Unter Infektion oder Ansteckung versteht man das aktive oder passive Eindringen von pathogenen Mikroorganismen in einen Makroorganismus, dem eine Haftung und Vermehrung der Erreger folgt. Sobald die Bakterien sich im Wirtsorganismus vermehren oder der Wirtsorganismus Reaktionen zeigt, können verschiedene Symptome beobachtet werden, wie Fieber, Erythem und Schleimhautschwellungen. Wenn zu diesem Zeitpunkt entsprechende Antibiotika gegeben werden, die gegenüber den pathogenen Keimen eine ausreichende antibakterielle Wirkung haben, lässt sich die Infektionskrankheit bekämpfen. Häufig erweist sich jedoch diese Therapie als nicht erfolgreich, weil das Antibiotikum nicht rechtzeitig, in unzureichender Menge oder nicht kontinuierlich gegeben wird, weil das Antibiotikum nicht an die entsprechende Stelle des Wirtsorganismus in ausreichend hoher Konzentration gelangen kann, oder weil der Patient sich unvorschriftsmäßig verhält. In einigen Fällen kann die Infektionskrankheit einen chronischen Verlauf nehmen. Typische Beispiele für derartige Infektionskrankheiten sind Entzündungen des Nasen-Rachenraums, Gastritis, Enteritis, Lungenentzündungen, Scheidenentzündungen und Hämorrhoiden. Nachstehend werden diese Erkrankungen näher erläutert.

1 (1) Entzündungen des Nasen-Rachenraums

Es ist häufig zu beobachten, daß erkältete Patienten, die an Schnupfen leiden, durch pathogene Bakterien infiziert sind. Diese Keime vermehren sich im Nasenraum und erzeugen

5 Toxine. Der Körper reagiert auf die Toxine mit Entzündungen, die je nach ihrer Schwere und Art zur Absonderung verschiedener Substanzen führen. Wenn es sich um eine ernsthafte Erkrankung handelt, kann es schwierig sein, die Krankheit zu behandeln, weil das Nasensekret stärker schleimig wird,

10 und Antibiotika Schleim oder Eiter nicht durchdringen können. Auch die Verwendung von Antibiotika in Kombination mit antiphlogistischen Enzymen kann dann eine Verschlimmerung der Erkrankung nicht mehr verhindern.

15 Die vorgenannten Tatsachen zeigen, daß in zahlreichen Fällen die Erkrankung nicht allein mit Antibiotika geheilt werden kann. Ferner bilden sich unter diesen Umständen resistente Keime und es treten Sekundärreaktionen auf, so daß die Erkrankung einen chronischen Verlauf nimmt. Bei dieser Sachlage ist im allgemeinen die Operation das Mittel der Wahl.

20

Zur Behandlung von Nebenhöhlenentzündung werden Antibiotika in Kombination mit antiphlogistischen Enzymen verwendet.

25 Auch diese Behandlung kann in bestimmten Fällen versagen.

(2) Appendizitis

Eine wichtige Ursache dieser Krankheit ist die Infektion durch pathogene Bakterien. Diese pathogenen Keime gelangen in

30 die angrenzenden oberen und unteren Darmabschnitte und verbleiben dort auch noch nach der Operation. Bisweilen infizieren sich Patienten mit infektiösen Keimen im Krankenhaus. Derartige Keime sind häufig gegen Antibiotika resistent.

1    (3) Gastritis und Enteritis

Patienten mit geringer Resistenz, beispielsweise Kinder und ältere Menschen, erkranken sehr häufig an Enteritis, Cholera, Dysenterie oder Salmonellen. Diese Erkrankungen können durch 5 entsprechende Behandlung mit Antibiotika bekämpft werden. In einigen Fällen verbleiben jedoch noch Keime, die gegenüber den Antibiotika resistent sind. In diesem Fall wird die Erkrankung durch die Antibiotika nicht geheilt, sondern sie kann chronisch verlaufen und häufig Sekundärerkrankungen verursachen. Es ist daher von größter Bedeutung, diese Erkrankungen auszuheilen, bevor sie einen chronischen Verlauf 10 nehmen.

15    (4) Sputum

Ein Übermaß an Sputum wird ähnlich wie Eiter durch pathologische Reaktionen des lebenden Wirtsorganismus gebildet.

20    (5) Gingivitis

Wenn die entzündete Stelle des Wirtsorganismus beispielsweise mit Antibiotika und antiphlogistischen Enzymen behandelt wird, ist diese Behandlung häufig wenig erfolgreich, und es verbleiben noch pathogene Keime. Diese Erscheinung wird sehr häufig beispielsweise bei Alveolarentzündung beobachtet. 25 Außer der unzureichenden therapeutischen Wirkung der Arzneistoffe beruht dies vorwiegend auf der Tatsache, daß das Zahnfleischgewebe sich noch nicht vollständig wieder hergestellt hat, sobald die Zahl der pathogenen Keime signifikant vermindert worden ist. In diesem Fall kommt es wieder zu einer 30 Vermehrung der pathogenen Keime, die im Zahnfach, dem Spalt zwischen den Zähnen und am Zahnfleisch verbleiben, und es erfolgt ein Rückfall.

35    (6) Hämorrhoiden

Diese Krankheit hat vermutlich verschiedene Ursachen. Die erste Ursache kann eine Infektion durch pathogene Keime sein. Die zweite Ursache kann auf einer Infektion durch Darm-

- 1 bakterien beruhen. Die dritte Ursache kann auf der Struktur der Darmorgane oder des Anus beruhen. Die vierte Ursache kann auf dem Ausmaß der Häufigkeit der Reizung des Darmabschnittes beruhen, beispielsweise Verstopfung oder zu fester Stuhl.
- 5 Die fünfte Ursache kann mit der Art der Reaktion des lebenden Organismus zusammenhängen, z.B. dem Zustand der Wunde und der Erholungsfähigkeit dieses Teils. Die sechste Ursache kann mit dem Ausmaß und dem Umfang der Verstopfung der Gefäße zusammenhängen. Hämorrhoiden können als Entzündung des Anus und 10 seiner benachbarten Teile angesehen werden, die vorwiegend durch bakterielle Infektionen, gegebenenfalls zusammen mit anderen Ursachen hervorgerufen werden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Lactobacillus-  
15 Präparat zu schaffen, das sich zur Behandlung bakterieller Infektionen unter anderem der vorstehend genannten Art eignet. Diese Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst.

Die Erfindung betrifft somit die in den Patentansprüchen ge-  
20 kennzeichneten Gegenstände.

Die erfindungsgemäß verwendeten Stämme von Lactobacillus haben die charakteristische Eigenschaft, das Wachstum anderer Mikroorganismen zu steuern oder zu unterdrücken. Diese 25 Tatsache wurde bei Versuchen zur Desodorierung von Exkrementen bestätigt. Die erfindungsgemäß verwendeten Stämme von Lactobacillus vernichten Bakterien an der entzündeten Stelle oder zeigen eine Schutzwirkung gegen Darmbakterien und sie verringern den Anteil dieser Bakterien im Magen-  
30 Darmtrakt.

Die erfindungsgemäß verwendeten Stämme von Lactobacillus umfassen solche, die starke Antibiotikabildner sind. Dies verstärkt die Heilwirkung des Lactobacillus-Präparats bei z.B. Hämorrhoiden oder Verletzungen der weiblichen Genitalien nach 35 der Geburt. Das Lactobacillus-Präparat der Erfindung

1    wirkt auch gegenüber solchen pathogenen Keimen, die gegen die üblichen Antibiotika resistent sind. Es hat ein breites Anwendungsgebiet, vergleichbar dem der Sulfonamide, Antibiotika und antiphlogistischen Enzyme.

5    Ferner hat das Lactobacillus-Präparat der Erfindung die Eigenschaft, bei oraler Verabfolgung den eigentümlichen Geruch der Faeces zu verringern. Die erfindungsgemäß verwendeten Stämme von Lactobacillus vermehren sich im Magendarmtrakt rascher als praktisch alle anderen Darmbakterien, sie haben einen geringeren Nährstoffbedarf und sie können gleichzeitig Antibiotika bilden und deshalb im Wettbewerb mit den anderen Darmbakterien überleben. Die in den Faeces vorhandenen übelriechenden Substanzen, wie Amine, niedere Fettsäuren, Ammoniak und Schwefelverbindungen, können in zu hoher Konzentration giftig sein. Die desodorierende Wirkung des Lactobacillus-Präparats der Erfindung zeigt, daß die erfindungsgemäß verwendeten Stämme von Lactobacillus diese Substanzen verwerten können. Dies ist ein wichtiges Merkmal der Erfindung.

Das Lactobacillus-Präparat der Erfindung hat im Gegensatz zu den Antibiotika, die lediglich eine bakterizide Wirkung aufweisen, folgende Eigenschaften:

25    (a) Es ist nicht pathogen,  
      (b) es kann Antibiotika bilden und auf diese Weise Bakterien abtöten,  
      (c) es kann im Wettbewerb mit pathogenen oder anderen Keimen überleben,  
      (d) es baut giftige Stoffwechselprodukte des Wirtsorganismus ab und wandelt sie in Bestandteile der eigenen Zelle um,  
      (e) es reinigt die befallenen Bereiche,  
      (f) es zeigt antiphlogistische und Schleimhaut-abschwellende Wirkung,  
30    und

- 1 (g) es wird abgebaut, sobald die Entzündungerscheinungen verschwunden sind.

Erfindungsgemäß wurde festgestellt, daß diese therapeutischen Effekte des Lactobacillus-Präparats verstärkt werden können, wenn das Präparat zusammen mit Enzymen mit antiphlogistischer oder Schleimhaut-abschwellender Wirkung eingesetzt wird. Die erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme sind nicht pathogen. Experimentell wurde festgestellt, daß Lactobacillus für den Wirtsorganismus essentiell ist, d.h. für die Schleimhautmembran, zumindest in der Mundhöhle, im Magendarmtrakt und der Vagina. Es ist nahezu unmöglich, einen Zustand mit normaler Flora der Vagina aufrechtzuerhalten, wenn Lactobacillus fehlt. Bei Anwendung des Lactobacillus-Präparats der Erfindung als Vaginal-Spülung läßt sich eine desodorierende Wirkung beobachten.

Die erfindungsgemäß verwendeten Stämme gehören zur Gruppe Lactobacillus. Dies beweisen sämtliche morphologischen Eigenschaften, die mit denen der bekannten Stämme von Lactobacillus identisch sind. Die bekannten Stämme der Gattung Lactobacillus sind gram-positive, sporenlose Lang- und Kurzstäbchen unterschiedlicher Form und bis auf wenige Ausnahmen unbeweglich. Sie sind fakultativ anaerob und gewöhnlich Katalase-negativ, sie reduzieren nicht Nitrat und zersetzen nicht Gelatine, sie bilden kein Indol oder Schwefelwasserstoff. Die Stämme der Gattung Lactobacillus spalten Proteine und Fette nicht oder nur sehr schlecht. Sie spalten Zucker und sind säurebeständig. Bei der Vergärung von Glucose wird Milchsäure in einer Ausbeute von mehr als 50 % gebildet. Nach der bekannten morphologischen Klassifizierung können die erfindungsgemäß verwendeten Stämme mit diesen Eigenschaften zur Gattung Lactobacillus gerechnet werden. Versuche an Hunden und schließlich an Menschen haben gezeigt, daß die Stämme nicht pathogen sind und keine toxischen Symptome hervorrufen,

- 2 -  
g

1 Die erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme haben ferner folgende Eigenschaften:

(a) Resistenz gegen Galle

5 Damit die Stämme von Lactobacillus ihre Wirkung im Darmtrakt zeigen, ist es von entscheidender Bedeutung, daß diese Stämme gegen Galle resistent sind. Die Resistenz eines typischen, erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stammes 1946/F.R.I. ist nachstehend in Tabelle I zusammengefaßt. Andere typische 10 Stämme von Lactobacillus, nämlich die Stämme 2779/F.R.I., 2780/F.R.I., 2781/F.R.I. und 2782/F.R.I., zeigen praktisch die gleichen Eigenschaften gegenüber Galle, wie der Stamm 1946/F.R.I.. Sie vermehren sich gut in einem Nährmedium, das 4 Gewichtsprozent Gallenextrakte enthält. Nichtsdestoweniger 15 kann ein Präparat, das gegen Gallensäure nicht resistente Lactobacillen enthält, je nach der Anwendungsart, ebenfalls eine ausreichende Wirkung zeigen.

20

Tabelle I

	Nährmedium	Konzentration an Gallenextrakt				
		0 %	1 %	2 %	3 %	4 %
	S-W-Medium + Casaminosäuren	+	+1	+1	++	+
25	S-W-Medium + Na <sub>2</sub> S	+	+1	+1	++	+
	Fleischbrühe	+	+1	+1	+1	+

Anm.: +, ++ und +1 bedeuten das Ausmaß des Wachstums.

30 + : gutes Wachstum  
++ : sehr gutes Wachstum  
+1 : Wachstum zwischen + und ++

35

- 8 -

10

1 Bestandteile des S-W-Mediums: 1 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  
0,7 g  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 1 g NaCl, 4 g  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ,  
0,03 g  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  und 5 g Glucose.

5 (b) Nährstoffbedarf

Im Gegensatz zu den bekannten Stämmen der Gattung Lactobacillus, die zu ihrer Vermehrung Aminosäuren, Peptide, Nucleinsäure, Vitamine, Salze, Fettsäuren oder deren Ester und Zucker benötigen, haben die erfindungsgemäß verwendeten 10 Lactobacillus-Stämme einen geringeren Nährstoffbedarf. Trotzdem zeigen sie gutes Wachstum innerhalb eines Zeitraumes von z.B. 2 Tagen und bilden Milchsäure. In Tabelle II ist das Wachstum erfindungsgemäß verwendeter Lactobacillus-Stämme in bestimmten Nährmedien angegeben. Als Basalmedium werden S-W-Medium 15 und S-W + Agar-Medium verwendet.

20

25

30

35

- 8 -  
M

1

Tabelle II

Dem Basalmedium zugesetzte Ver- bindung	Basal- medium	Stamm, F.R.I.-Nr.				
		1946	2779	2780	2781	2782
5 kein Zusatz	{A}	-	-	-	-	-
	{B}	-	-	-	-	-
10 schwefelhaltige Aminosäuren	{A}	+	-	-	+	-
	{B}	++	-	1	+	-
15 cyclische Aminosäuren	{A}	1	-	-	-	-
	{B}	1	-	-	1	-
20 verzweigte Aminosäuren	{A}	-	-	-	-	-
	{B}	-	-	-	1	-
25 Cystein	{A}	+	-	-	1	-
	{B}	++	-	-	+	-
30 Cystin	{A}	+	-	-	1	-
	{B}	++	-	-	+	-
35 Methionin	{A}	+	-	-	1	-
	{B}	+	-	-	+	-
40 Casaminosäuren	{A}	+	1	1	+	1
	{B}	++	+	+	+	+
45 Casaminosäuren + Vitamine	{A}	+	+	+	+	+
	{B}	++	+	+	++	+
50 Casaminosäuren + Hefeextrakt	{A}	++	+	+	+	+
	{B}	++	+	+	++	+
55 Hefeextrakt	{A}	+	+	+	+	+
	{B}	++	+	+	++	+

Anm.: (A) : S-W-Medium  
 (B) : S-W-Medium + Agar  
 + : normales Wachstum  
 ++ : gutes Wachstum  
 +++ : sehr gutes Wachstum  
 1 : schlechtes Wachstum  
 - : kein Wachstum.

35

.. 10 ..

12

1 (c) Spezifische Wachstumsgeschwindigkeit

Aus Tabelle III ist ersichtlich, daß die erfundungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme eine überraschend hohe spezifische Wachstumsgeschwindigkeit selbst in Medien aufweisen,

5 die keine Nährmedien sind. Zum Vergleich ist die spezifische Wachstumsgeschwindigkeit von Escherichia coli angegeben.

Tabelle III

10	Stamm-Nr. F.R.I.	dem Basalmedium zugesetzte Verbindung	S, N, C und schwefelhaltige Aminosäuren	$\mu$	$\mu$ bei Escherichia coli
	1946	schwefelhaltige Aminosäuren	+	0,53	0,4
15	2779	Vitamine, schwefelhaltige Aminosäuren	+	0,46	0,43
	2780	Vitamine	+	0,46	0,38
20	2781	S, N, C	+	0,53	0,35
	2782	Vitamine, schwefelhaltige Aminosäuren	+	0,46	0,43

25 Anm.: Als Basalmedium wird S-W-Medium verwendet.

S : S-Verbindungen       $\text{Na}_2\text{S}$  oder  $\text{H}_2\text{S}$   
 N : N-Verbindungen      Ammoniak, Indol oder Skatol  
 C : C-Verbindungen      niedere Fettsäuren, wie Essigsäure oder Buttersäure  
 + : essentiell für das Wachstum.

30

Obwohl die bekannten Stämme von Lactobacillus einen hohen Nährstoffbedarf und eine niedrigere Wachstumsrate zeigen im Vergleich zu pathogenen Bakterien, können die erfundungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme im Wettbewerb mit den 35 allgemein bekannten pathogenen Bakterien bestehen.

2738652

- 16 ..

13

1 (d) Die Ergebnisse der morphologischen Untersuchungen der erfundungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme sind in Tabelle IV zusammengefaßt. In Tabelle V und VI sind die bio-chemischen Eigenschaften und die Fähigkeit zur Spaltung 5 von Zuckern zusammengefaßt.

10

15

20

25

30

35

909811/0026

7 10 15 20 25 30 35

Tabelle IV

	2779	2780	F.R.I. Nr.	2781	2782	1946
Gram-positiv	+	+	+	+	+	+
Gestalt	Kurzstäbchen, gerundete Enden, keine Flagelle und keine Sporen	Kokkenbazillen, keine Flagella und keine Sporen	Kokkenbazillen, keine Flagella und keine Sporen	Kurzstäbchen, gerundete Enden, keine Flagella und keine Sporen	Kurzstäbchen, gerundete Enden, keine Flagella und keine Sporen	Kurzstäbchen, gerundete Enden, keine Flagella und keine Sporen
Kapsel	-	-	-	-	-	-
Beweglichkeit	-	-	-	-	-	-
anaerob	+	+	+	+	+	+
Aussehen in Agar + Zucker + Vita- min-Medium	runde, mittel- groÙe Kolonien	runde, mittel- runde, mit- telgroÙe Kolonien	runde, mittel- runde, mit- telgroÙe Kolonien	runde, mittel- runde, mit- telgroÙe Kolonien	runde, mittel- runde, mit- telgroÙe Kolonien	runde, mittel- runde, mit- telgroÙe Kolonien
Koloniegestalt im Vertikalschnitt	halbkugelig	halbkugelig	flach	dick	dick	dick
Oberfläche	glatt, feucht	glatt, feucht	glatt, feucht	glatt, feucht	glatt, feucht	glatt, feucht
Kolonierand	glattrandig	glattrandig	glattrandig	glattrandig	glattrandig	glattrandig
Farbe	milchig-weiß, nicht transparent, schleimig	milchig-weiß, nicht transparent, schleimig	milchig-weiß, nicht transparent, parent, schleimig	milchig-weiß, nicht transparent, parent, schleimig	milchig-weiß, nicht transparent, parent, schleimig	milchig-weiß, nicht transparent, parent, schleimig

909811/0026

2738652

2738652

- 13 -

15

1 Tabelle V

	5	F.R.I.-Nr.				
		2779	2780	2781	2782	1946
	Ammoniakbildung	-	-	-	-	-
	Schwefelwasser- stoffbildung	-	-	-	-	-
10	Katalasebildung	-	-	-	-	-
	Pigmentbildung	-	-	-	-	-
	Gelatineverflüssi- gung (Proteolyse)	-	-	-	-	-
15	Citronensäure- Verwertung	-	-	-	-	-
	Harnstoffspaltung (Urease-Nachweis)	-	-	-	-	-
	Methylrot-Reaktion	+	+	+	+	+
20	Voges-Proskauer- Reaktion	-	-	-	-	-
	Nitratreduktion	-	-	-	-	-

25

30

35

909811/0026

2738652

- 14 -  
 76  
Tabelle VI

	F.R.I. Nr.				
	2779	2780	2781	2782	1946
5 Glucose	+	+	+	+	+
Galactose	+	+	+	+	+
Fructose	+	+	+	+	-
10 Salicin	+	+	+	+	-
Arabinose	-	+	-	-	-
Xylose	-	-	-	+	-
Sucrose	+	+	+	+	+
15 Inosit	-	-	-	-	-
Dextrin	+	+	+	+	-
Mannit	-	-	-	-	-
Melibiose	+	+	+	+	+
20 Ribose	+	+	+	+	-
Lactose	+	+	+	+	+
Raffinose	-	-	+	+	-
Stärke	+	+	+	+	+
25 Inulin	-	-	-	-	-
Sorbit	-	-	-	+	-
Maltose	+	+	+	+	+
30 Melezitose	-	-	-	-	-
Mannose	+	±	+	+	-

1 Es sind einige Stämme der Gattung Lactobacillus bekannt, die Antibiotikabildner sind. Die erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme sind sämtlich Antibiotikabildner. Dies unterdrückt das Wachstum anderer Bakterien oder die Bildung 5 von Eiter, Sputum, Serum und anderen giftigen Substanzen.

In Tabelle VII sind die Hemmzonen der erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme im Diffusionstest zusammengefaßt. Zu diesem Zweck wird eine mit Agar, Zucker und Vitaminen ge- 10 füllte Petrischale im Zentrum mit dem Lactobacillus-Stamm be- impft und sodann 48 Stunden bei 37°C inkubiert. Hierauf wird Staphylococcus aureus als typisches Beispiel eines gram- positiven Keimes, oder Escherichia coli als typisches Beispiel eines gram-negativen Keimes auf das Medium gegeben. In einigen 15 Fällen können die erfindungsgemäß verwendeten Stämme eine stärkere antibiotische Wirkung zeigen, als sie aus Tabelle VII hervorgeht, oder sie können überhaupt kein Antibiotikum bilden.

20

Tabelle VII

F.R.I. Nr.	Hemmhof-Durchmesser	
	Staphylococcus aureus	Escherichia coli
1946	20 mm	24 mm
2779	15 mm	18 mm
2780	15 mm	20 mm
30 2781	12 mm	15 mm
2882	18 mm	22 mm

35

1 Aus Tabelle VIII geht hervor, daß die erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme durch Zusatz verschiedener Bestandteile von Exkrementen in ihrem Wachstum gefördert werden. Ähnliche Ergebnisse werden erhalten, wenn andere S, N, C -Substanzen dem Nährmedium zugesetzt werden.

Die wesentlichen bakteriologischen Unterschiede zwischen bekannten Lactobacillus-Stämmen und den erfindungsgemäß verwendeten Stämmen sind in Tabelle IX bis XI zusammengefaßt. In 10 Tabelle IX ist das Wachstum bekannter Lactobacillus-Stämme und der erfindungsgemäß verwendeten Stämme unter schlechten, mäßigen und guten Nährstoffbedingungen sowie die Änderung des Ausmaßes ihres Wachstums in Gegenwart von Essigsäure wiedergegeben. Aus der Tabelle sind die deutlichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen ersichtlich. Während der Zusatz einer geeigneten Menge an Essigsäure zu einem guten Nährmedium, beispielsweise Briggs-Medium (ein typisches Nährmedium für Lactobacillus) das Wachstum der bekannten Stämme von Lactobacillus fördert, kann diese Erscheinung nur 20 in guten Nährmedien beobachtet werden. Da die bekannten Lactobacillus-Stämme in einem schlechten Nährmedium nicht wachsen, kann der Zusatz von Essigsäure somit nicht das Wachstum dieser Stämme stimulieren. Demgegenüber werden die erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme in ihrem 25 Wachstum durch Zusatz einer geeigneten Menge Essigsäure zu einem Nährmedium mit niedrigem oder relativ niedrigem Nährstoffgehalt stark angeregt. Bei Verwendung eines Nährmediums mit hohem oder relativ hohem Nährstoffgehalt ist das Ausmaß der Wachstumsstimulierung nur gering oder vernachlässigbar.

30 Aus Tabelle X ist ersichtlich, daß bei der Züchtung der bekannten Lactobacillus-Stämme und der erfindungsgemäß verwendeten Stämme in Nährmedien mit niedrigem, mittlerem oder hohem Nährstoffgehalt, die  $Na_2S \cdot 9H_2O$  oder Ammoniak enthalten, 35 das Wachstum der erfindungsgemäß verwendeten Stämme in den Nährmedien mit niedrigem oder mittlerem Nährstoffgehalt

- 27 -  
19

1 durch Zusatz von 0,1 oder 1 g  $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  stimuliert wird, während dieser Zusatz das Wachstum der bekannten Lactobacillus-Stämme in den Nährmedien mit niedrigem, mittlerem oder hohem Nährstoffgehalt nicht stimuliert.

5

Ferner wird das Wachstum der erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme in Nährmedien mit niedrigem oder mittlerem Nährstoffgehalt durch Zusatz von Ammoniak stimuliert, während das Wachstum bekannter Lactobacillus-Stämme durch 10 Zusatz selbst geringer Mengen  $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  oder Ammoniak auf ein Mindestmaß beschränkt ist.

Somit ist ersichtlich, daß im Gegensatz zu den bekannten Stämmen die erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme 15 ein neues und spezielles Verhalten gegenüber  $\text{Na}_2\text{S}$  und Ammoniak unter bestimmten Nährstoffbedingungen zeigen.

Das Wachstum der erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme wird in Nährmedien mit niedrigem, mittlerem oder hohem 20 Nährstoffgehalt durch Zusatz eines Gemisches von  $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ , Ammoniak und Essigsäure stimuliert, während der Zusatz dieses Gemisches zu derartigen Nährmedien das Wachstum bekannter Lactobacillus-Stämme nicht stimuliert; vgl. Tabelle XI.

25 Im Zusammenhang mit den Tabellen IX bis XI ist ersichtlich, daß die erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme Stämme solcher Arten sind, deren Wachstum in Gegenwart von S, N, C-Substanzen gefördert wird.

30

35

2738652

- 28 -  
20

Tabelle VIII

zugesetzte Verbindung	Basal- medium	F.R.I. Nr.				
		1946	2779	2780	2781	2782
kein Zusatz	A	-	-	-	-	-
	B	-	-	-	-	-
	C	+	+	+	+	+
	D	++	++	++	++	++
Essigsäure	A	+	-	-	+	-
	B	+	-	-	+	-
	C	++	++	++	++	++
	D	++	++	++	++	++
Ammoniak	A	+	-	-	+	-
	B	+	-	-	+	-
	C	++	++	++	++	++
	D	++	++	++	++	++
Propionsäure	A	+	-	-	+	-
	B	+	-	-	+	-
	C	++	++	++	++	++
	D	++	++	++	++	++
$\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	A	+	-	-	+	-
	B	++	-	-	+	-
	C	++	++	++	++	++
	D	++	++	++	++	++
Buttersäure	A	+	-	-	+	-
	B	+	-	-	+	-
	C	++	++	++	++	++
	D	++	++	++	++	++
Skatol	A	-	-	-	+	-
	B	+	-	-	+	-
	C	+	+	++	++	+
	D	++	++	++	++	++
Fäkalextrakt	A	+	+	+	+	+
	B	++	+	+	+	+
	C	++	++	++	++	++
	D	++	++	++	++	++

Anm.: (A): S-W Medium

(B): S-W Medium (+ Agar)

(C): 8 g Pepton + 2 g Glucose

(D): 10 g Pepton + 5 g Fleischextrakt + 5 g NaCl + 1 g Glucose

35

909811/0026

2738652

Tabelle IX

Basalmedium mit	Ausmaß der Nachzuchtmöglichkeit von Lactobacillen	Angesetzte Menge an Essigsäure, g/Liter	Ausmaß der Nachzuchtmöglichkeit von Lactobacillen	bekannte erfindungsgemäß verwendete Stämme	bekannte erfindungsgemäß verwendete Stämme	Werkendete Stämme	Werkendete Stämme
nahmigem Nährstoffgehalt	-	+	-	+	+	+	+
mittlerem Nährstoffgehalt	-	+	-	+	+	+	+
hohem Nährstoffgehalt	+	++	+	+	+	+	+

809811/0026

2738652

Tabelle X.

Basalmedium mit	Menge an zugesetztem $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ , g/Eliter	Ausmaß der Wachstumsstimulierung von Lactobacillus in Gegenwart von $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ , g/Liter	Zugesetzte Menge an Lactobacillus in Gegenwart von Ammoniumsulfat, g/Liter		bekannterfindungsgetestete Stämme	bekannterfindungsgetestete Stämme
			ausmaß der Wachstumsstimulierung von Lactobacillus in Gegenwart von Ammoniumsulfat, g/Liter	ausmaß der Wachstumsstimulierung von Lactobacillus in Gegenwart von Ammoniumsulfat, g/Liter		
niedrigem Nährstoffgehalt	0,1 1 2	- - -*	- - -*	0,1 1 2	0,1 1 2	0,1 1 2
mittlerem Nährstoffgehalt	0,1 1 2	- - -*	- - -*	0,1 1 2	0,1 1 2	0,1 1 2
hoch	0,1 1 2	- - -*	- - -*	0,1 1 2	0,1 1 2	0,1 1 2
hohem Nährstoffgehalt	0,1 1 2	- - -*	- - -*	0,1 1 2	0,1 1 2	0,1 1 2

Ann.: -\*; Wachstumsdepression

909811/0026

BAD ORIGINAL

Tabelle XI

5	Basal- medium mit	zugesetzte Menge an Verbindungen, g/Liter			Ausmaß der Wachstums- stimulierung von Lacto- bacillus in Gegenwart der S-, N-, C-Substanzen	
		Na <sub>2</sub> S. 9H <sub>2</sub> O	NH <sub>3</sub>	Essig- säure	bekannte Stämme	erfindungs- ge- mäß verwen- de- te Stämme
10	niedri- gem Nähr- stoffgehalt	0.1 + 0.1 + 0.1 1 + 1 + 1 2 + 2 + 2			- - -	+
15	niedrigl mittel- rem Nähr- stoff- gehalt	0.1 + 0.1 + 0.1 + 1 + 1 2 + 2 + 2			- - -	1 +
20	hoch	0.1 + 0.1 + 0.1 1 + 1 + 1 2 + 2 + 2			- - -	1 1 -
25	hohes Nähr- stoff- gehalt	0.1 + 0.1 + 0.1 1 + 1 + 1 2 + 2 + 2			- - -	-

Die in den Tabellen IX bis XI angegebenen Nährmedien mit niedrigem, mittlerem und hohem Nährstoffgehalt sind solche Nährmedien, die durch Klassifizierung der Nährstoffbedarfsgenisse der bekannten Lactobacillus-Stämme oder der erfindungsgemäß verwendeten Lactobacillus-Stämme in drei Gruppen erhalten worden sind. Das Nährmedium mit mittlerem Nährstoffgehalt ist unter Berücksichtigung der biologischen Eigenschaften in weitere drei Gruppen unterteilt. Das Nährmedium mit niedrigem Nährstoffgehalt ist ein Nährmedium, das (S-W) + Vitamine oder (S-W) + Casaminosäuren (vitaminfrei) enthält.

1 Selbstverständlich können in diesem Nährmedium noch andere spezielle Vitamine oder Aminosäuren anstelle der genannten Vitamine oder Casaminosäuren verwendet werden. Ferner kann ein Nährmedium verwendet werden, das keinen der genannten Bestandteile enthält. Die beschriebenen Nährmedien mit niedrigem Nährstoffgehalt sind Medien, die keine anderen Nährstoffe als die vorstehend beschriebenen enthalten.

Das in den Tabellen IX bis XI aufgeführte Nährmedium mit mittlerem Nährstoffgehalt, Untergruppe niedriger Nährstoffgehalt, 10 bezieht sich auf ein Nährmedium, das (S-W) + Vitamine + schwefelhaltige Aminosäuren enthält. Das Nährmedium mit mittlerem Nährstoffgehalt der Untergruppe mittlerer Nährstoffgehalt bezieht sich auf ein Nährmedium, das (S-W) + Vitamine + 15 Casaminosäuren, Pepton + Zucker enthält, oder auf ein Nährmedium mit nahezu dem gleichen Nährwert. Das Nährmedium mit mittlerem Nährstoffbedarf, Untergruppe hoher Nährstoffgehalt, bezieht sich auf ein Nährmedium, das die gleichen Bestandteile enthält, wie ein Nährmedium mit hohem Nährstoffgehalt, 20 das jedoch nur 1/5 bis 1/3 der Menge dieser Nährstoffe enthält. Als Nährmedium mit mittlerem Nährstoffgehalt kann jedoch auch ein Medium verwendet werden, bei dem einige andere Vitamine und Aminosäuren dem (S-W)-Medium anstelle der vorstehend erwähnten Vitamine und Casaminosäuren zugesetzt worden ist.

25 Als Nährmedium mit hohem Nährstoffgehalt kommen alle Nährmedien in Frage, wie sie in verschiedenen wissenschaftlichen Arbeiten veröffentlicht sind, und die besonders zur Vermehrung der bekannten Lactobacillus-Stämme geeignet sind. Diese Nährmedien schließen nicht nur MRS-Medium ein, sondern auch solche, die Aminosäuren, Peptide, Nucleinsäuren, Vitamine, Mineralsalze, Fettsäuren oder deren Ester und/oder Zucker in ausgewogenem Mengenverhältnis zum guten Wachstum der bekannten Lactobacillus-Stämme enthalten.

- 23 -

.25

1 Die erfindungsgemäß verwendeten Stämme von *Lactobacillus* sind nicht auf die fünf durch ihre Hinterlegungsnummern gekennzeichneten Stämme beschränkt, sondern es kommen alle Arten von *Lactobacillus*-Stämmen in Frage, die die gleichen

5 morphologischen und wesentlichen biochemischen Eigenschaften aufweisen. Die erfindungsgemäß verwendeten Stämme müssen nicht unbedingt Antibiotikabildner sein. Es wurde festgestellt, daß diejenigen Stämme, die keine Antibiotikabildner sind, ebenfalls eine befriedigende Wirkung bei der Behandlung bakterieller

10 Infektionen zeigen.

Nachstehend wird die Herstellung von *Lactobacillus*-Präparaten erläutert.

15

B e i s p i e l A

Ein erfindungsgemäß verwendeter *Lactobacillus*-Stamm wird in ein Nährmedium (pH 7,4) überimpft, das folgende Bestandteile enthält:

20

Magermilch  
Hefeextrakt  
Calciumcarbonat

25

Das Nährmedium wird 3 Tage bei 37°C bebrütet. Sodann wird das Nährmedium in der Kälte zentrifugiert. Die sedimentierten Zellen werden unter verminderter Druck getrocknet. Es wird ein *Lactobacillus*-Präparat erhalten.

B e i s p i e l B

30

Ein erfindungsgemäß verwendeter *Lactobacillus*-Stamm wird in ein Nährmedium (pH 7,4) überimpft, das folgende Bestandteile enthält:

35

S-W-Medium \*  
 $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$   
Essigsäure  
Propionsäure  
Buttersäure  
Hefeextrakt  
Vitamine  
Aminosäuren

1 Das S-W-Medium enthält:  
 $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaCl}$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  und  
 Glucose.

5 Das Nährmedium wird 3 Tage bei  $37^\circ\text{C}$  bebrütet. Sodann wird das Nährmedium in der Kälte zentrifugiert. Die sedimentierten Zellen werden unter vermindertem Druck getrocknet, bis ihr Wassergehalt 2 % beträgt.

10 Das Lactobacillus-Präparat der Erfindung enthält einen einzigen oder mehrere Stämme der Gattung Lactobacillus, die in einem Nährmedium wachsen oder deren Wachstum stimuliert wird durch Zusatz mindestens einer der folgenden Substanzen oder deren Gemisch:

15 S-Substanzen, N-Substanzen und C-Substanzen. Dieses Nährmedium ist dadurch gekennzeichnet, daß bei der Züchtung bekannter Stämme von Lactobacillus deren Wachstum in Gegenwart von C-Substanzen nicht stimuliert wird.

20 Die Beispiele erläutern die Erfindung.

## B e i s p i e l 1

Ein gemäß Beispiel A oder B hergestelltes Lactobacillus-Präparat wird drei Patienten mit akuter Nebenhöhlenentzündung, 25 fünf Patienten mit chronischer Nebenhöhlenentzündung und zwei Patienten mit post-operativen Nebenhöhlenentzündungszuständen gegeben. Zu diesem Zweck werden 20 g des Präparats mit einem Wassergehalt von 2 % in 400 ml Wasser suspendiert. Sodann wird die Nebenhöhle der Patienten mit dieser Suspension zweimal täglich an 30 21 aufeinanderfolgenden Tagen gespült. Zwei der Patienten, die eine starke Nasensekretbildung zeigten, wird das Präparat der Erfindung in Kombination mit Tetracyclin gegeben. Auf der Grundlage (1) subjektiver Symptome (Rhinostenose, post-nasalem Ausfluß, 35 nasalem Sekret, Unterdrückung des Geruchssinns, Kopfweh),

- 25 -

27

1 (2) der Untersuchung der Nebenhöhlen und der Schleimhautmembran der Nase (Erythem der Schleimhautmembran, Schwellung, Menge und Art des Nasensekrets) und  
2 (3) direkter Untersuchung und röntgenologischer Untersuchung,  
5 wird die therapeutische Wirkung des Präparats der Erfindung durch folgende Bewertungszahlen ausgedrückt:  
4 Punkte sehr wirkungsvoll, 2 Punkte wirkungsvoll,  
1 Punkt geringfügig wirksam und 0 unwirksam.  
In Tabelle XII und XIII ist die Wirkung des Präparats der Er-  
10 findung 1 Woche und 3 Wochen nach Beginn der Behandlung zu-  
sammengefaßt.

15

20

25

30

35

7  
1  
6  
10  
15  
20  
25  
30  
35

Tabelle XII

Nr.	Patient	Alter	Ge- schlecht	Art der Er- krankung	zusätz- lich ver- wendeter Arzneistoff	Subjek- tive Symp- tome	Aus- sehen bild	Röntgen- schnitts- wert
1	M.O.	10	m	Acute Sinusitis	kein	2	1	1,3
2	T.M.	25	w	"	"	2	2	1,7
3	K.H.	44	m	"	"	1	1	1
4	K.A.	20	m	Chronische Sinusitis	"	2	2	2
5	N.N.	36	w	"	Antibiotikum	2	1	1,3
6	Y.E.	62	m	"	kein	1	1	1
7	K.Y.	51	w	"	"	1	1	1
8	Y.M.	18	w	"	"	2	2	2
9	T.T.	26	m	post-oper- ative Sinusitis	Antibiotikum	1	2	1,3
10	S.O.	42	m	"	kein	2	1	1,7

- 26 -  
28

2738652

909811/0026

- 27 -

29

1

Tabelle XIII

Nr.	Subjektive Symptome	Aussehen	Röntgenbild	Durchschnittswert
5				
1	4	2	2	2,7
2	wie in Ta- belle XII	4	2	3,3
3		2	2	2
4	4	2	2	2,7
10	5	2	1	1,7
6	2	2	1	1,7
7	2	2	2	2
8	2	2	2	2
9	2	4	2	2,7
15	10	4	2	2,7

Aus den Tabellen ist ersichtlich, daß das Präparat der Erfindung bei einem der 10 Patienten sehr wirkungsvoll, bei 20 sechs Patienten wirkungsvoll und bei zwei Patienten nur etwas wirkungsvoll war. Es wurde kein Fall beobachtet, bei dem das Präparat der Erfindung bei sämtlichen Untersuchungen unwirksam war.

## 25 Beispiel 2

Es werden 10 Patienten mit einem Alter von 16 bis 60 Jahren behandelt, die an Hämorrhoiden leiden.

## Art der Anwendung:

30 (A) Es werden getrocknete Zellen (Wassergehalt 2 %) eines *Lactobacillus*-Stammes verwendet, der gegen Tetracyclin resistent ist. Das Präparat wird oral 5mal täglich in einer Dosis von jeweils 3 g gegeben.

35 (B) Das gleiche Präparat wird mit dem halben Volumen einer Cremegrundlage vermischt und fünfmal täglich auf die befallenen Stellen aufgebracht.

- 28 -

30

1 (C) Eine Tetracyclincreme wird auf die befallene Stelle vor der Anwendung des Präparats der Erfindung aufgebracht.

Die Versuche wurden nach folgenden drei Methoden durchgeführt:

(C) + (A), (C) + (B) und (C) + (B).

Aufgrund der subjektiven Symptome und weitere Beobachtungen, wie Schmerzen, Blutungen und Ausmaß der Hämorrhoidalknoten, wurden die therapeutischen Wirkungen wie folgt eingeteilt:

+ 4 = sehr wirksam, + 2 = wirksam, + 1 = etwas wirksam

0 = unwirksam und -2 = verschlimmert.

Die therapeutischen Wirkungen wurden am 7., 14. und 21. Tag der Therapie beobachtet. In Tabelle XIV und XV sind die Ergebnisse zusammengefaßt, die am 7. und 21. Tag nach Beginn der Behandlung erhalten wurden.

Tabelle XIV

Pa- tient	Schmer- zen	Blutung	Schwell- lung	Ausmaß der Hämorrhoi- dalknoten	Fäkal- reiz	Durch- schnitts- wert
Y.T.	1	1	1	1	1	1
K.H.	2	2	1	1	1	1.4
M.M.	4	4	2	2	2	2.8
T.S.	1	1	1	1	1	1
T.H.	1	1	1	1	1	1
K.M.	2	1	1	1	1	1.2
M.O.	2	2	2	2	1	1.8
S.S.	1	1	1	1	1	1
N.H.	1	2	1	2	1	1.4
T.Y.	1	1	1	1	1	1

.. 29 -

31

Tabelle XV

Pa- tient	Schmer- zen	Blutung	Schwell- lung	Ausmaß der Fäkal- Hämorrhoi- reiz dalknoten	Durch- schnitts- wert
5 Y.T.	2	2	2	2	2
K.H.	2	2	2	2	2
M.M.	4	4	4	2	3.6
T.S.	1	1	1	1	1
10 T.H.	2	2	2	2	2
K.N.	2	2	2	2	1.8
M.O.	4	4	2	2	2.8
S.S.	2	1	1	1	1.2
N.H.	2	2	2	2	2
15 T.Y.	2	1	1	1	1.2

Aus den Tabellen ist ersichtlich, daß kein Fall von hoher Wirksamkeit oder Unwirksamkeit beobachtet wurde.

20

## Beispiel 3

In Tabelle XVI sind die Ergebnisse von Versuchen in der Zahnmedizin zusammengefaßt. Die Versuche wurden folgendermaßen durchgeführt:

25 (a) Das Präparat (getrocknete Zellen mit einem Wassergehalt von 2 %) werden unmittelbar auf die erkrankte Stelle gegeben,

(b) das Präparat wird in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert und die Suspension in die befallene Stelle injiziert,

30 (c) eine wässrige Suspension des Präparats der Erfindung wird gegurgelt,

(d) das Präparat der Erfindung wird als Salbe auf die erkrankte Stelle aufgetragen.

35 In der Tabelle haben die Zeichen folgende Bedeutung:  
 +++ = sehr wirkungsvoll, ++ = ziemlich wirkungsvoll,  
 + = wirkungsvoll, - = unwirksam.

2738652

7  
1  
5  
10  
15  
30  
25  
8  
1Tabelle XVI

Nr.	Patient	Ge- schlecht	Alter	Art der Erkrankung	Operation	Art der Be- handlung	Wirkung
1	K.S.	m	37	Zahnfleischabszeß	Zahnextraktion	(a)	++
2	T.A.	m	25	"	keine	(b)	+
3	H.O.	w	46	Alveolärabszeß	keine	(d)	+++
4	E.M.	w	22	"	keine	(d)	++
5	S.I.	m	19	Periodontitis	Zahnextraktion	(a)	++
6	T.H.	w	40	"	Zahnextraktion	(b)	+
7	T.M.	m	57	Entzündung des Weisheitszahns	Zahnextraktion	(c)	++
8	S.N.	m	60	"	keine	(d)	+++
9	M.N.	m	21	Zahnfleischabszeß	keine	(c)	++
10	S.T.	m	34	"	keine	(b)	++
11	M.K.	w	30	"	Zahnextraktion	(a)	+
12	M.M.	w	27	Pulpitis	Zahnextraktion	(a)	+

909811/0026

- 30 -  
32

L

33

1 Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß bei nahezu allen Patienten eine gute therapeutische Wirkung erreicht wird.

B e i s p i e l 4

5 Das Präparat der Erfindung wird zur Behandlung eines Dammrisses und der Schwellungen oder Schmerzen nach einem Damm-  
schnitt verwendet. Zu diesem Zweck wird eine Creme des Präpa-  
rats auf die befallenen Stellen mehrmals täglich auf-  
getragen. Bei starker Verletzung wird das Präparat der Er-  
10 findung zusammen mit einem Antibiotikum und Protease angewen-  
det. Die Ergebnisse sind in Tabelle XVII zusammengefaßt.

15

20

25

30

35

2738652

35 38 25 20 15 10 5

Tabelle XVII

Nr.	Patient	Alter	Erst- gebären- de	Symptome	Ausmaß der Schwell- lung	Naht	Dosis, g/Tag	Anzahl der An- wendun- gen/Tag	Beobachtungen
1	W.M.	26	+	Dammriss	++	++	Damm- riss	3	5
2	K.K.	24	+	"	+	++	"	3	5
3	M.A.	30	+	"	++	++	"	3	4
4	J.S.	21	+	"	++	++	"	3	5
5	M.M.	29	+	Damm- schnitt	++	++	"	3	4
							+Antibi- otikum +Prote- ase		

909811/0026

L

- 35 -

35

1 Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die Behandlung bei allen 5 Patienten erfolgreich verlief.

## Beispiel 5

5 Das Präparat der Erfindung wird nach einer Blinddarmoperation zur Bekämpfung pathogener Keime, Entfernung von im Operationsbereich gebildetem Fibrin und nekrotischem Material, Rhinitis sowie zur Behandlung von durch pathogene Keime hervorgerufener Gastritis und Enteritis verwendet. Dazu wird das Präparat oral und in nahezu allen Fällen in Kombination mit Antibiotika gegeben. Im Vergleich mit unbehandelten Patienten sind die Ergebnisse wie folgt wiedergegeben:  
 +++ = sehr wirkungsvoll, ++ = ziemlich wirkungsvoll,  
 + = wirkungsvoll und - = unwirksam. Der bei diesen Versuchen verwendete Lactobacillus-Stamm ist gegenüber dem verwendeten Antibiotikum resistent. Das Präparat der Erfindung (eine frische Kulturbrühe) wird 8 mal täglich in einer Dosis von jeweils 3 ml/kg Körpergewicht gegeben. Die Ergebnisse sind in Tabelle XVIII zusammengefaßt.

20

Tabelle XVIII

Nr.	Ge- schlecht	Alter	Art der Ope- ration bzw. der Erkran- kung	Bemerkungen	Zustand nach der Ope- ration	Wirk- kun- gen
25	1 m	38	Blinddarm- operation		gut	++
	2 m	57	"		"	+
	3 w	40	"		"	+
	4 w	29	"		"	++
30	5 m	35	Enteritis	Vibrio	"	++
	6 w	32	"	"	"	+
	7 m	18	"	Salmonella	"	+
	8 m	24	"	"	"	+++

35 Aus Tabelle XVIII ist ersichtlich, daß sämtliche Patienten einen guten Krankheitsverlauf aufwiesen und das Präparat der Erfindung eine hohe therapeutische Wirkung zeigt.